

**Preparation of 3-thienyl-3-hydroxy-1-aminopropane derivatives, useful as intermediates for duloxetine an inhibitor of neurotransmitter uptake, by reacting 1-halo compound with amine in closed system**

**Patent number:** DE10248480  
**Publication date:** 2004-05-06  
**Inventor:** HELDMANN DIETER (DE); STOHRER JUERGEN (DE)  
**Applicant:** CONSORTIUM ELEKTROCHEM IND (DE)  
**Classification:**  
- international: C07D333/20; C07D333/00; (IPC1-7): C07D333/20;  
C07D333/16  
- european: C07D333/20  
**Application number:** DE20021048480 20021017  
**Priority number(s):** DE20021048480 20021017

**Report a data error here**

**Abstract of DE10248480**

Method for preparing 3-thienyl-3-hydroxy-1-aminopropane derivatives (1) by reacting the 1-chloro/bromo compound (2) with amine (3) in a closed system at 0-400 degreesC. Method for preparing 3-thienyl-3-hydroxy-1-aminopropane derivatives of formula (1) by reacting the 1-chloro/bromo compound (2) with amine R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (3) in a closed system at 0-400 degreesC. R<sub>2</sub> = alkyl, aralkyl or aryl; X = chloro or bromo; R<sub>1</sub> = hydrogen, acyl or silyl residue.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 48 480 A1** 2004.05.06

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 48 480.5**

(22) Anmeldetag: **17.10.2002**

(43) Offenlegungstag: **06.05.2004**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **C07D 333/20**  
**C07D 333/16**

(71) Anmelder:  
**Consortium für elektrochemische Industrie  
GmbH, 81379 München, DE**

(72) Erfinder:  
**Heldmann, Dieter, Dipl.-Chem., Dr., 81379  
München, DE; Stohrer, Jürgen, Dipl.-Chem., Dr.,  
82049 Pullach, DE**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierten sekundären Aminoalkoholen**

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierten sekundären  $\beta$ -Aminoalkoholen durch Umsetzung von Thienyl-substituierten  $\beta$ -Halogenalkoholen in freier oder geschützter Form mit einem Amin in einem geschlossenen System bei 0°C bis 400°C.

**Beschreibung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierten sekundären  $\beta$ -Aminoalkoholen ausgehend von Thienyl-substituierten  $\beta$ -Chlor- und  $\beta$ -Bromalkoholen durch Umsetzung mit einem primären Amin.

[0002] Thienyl-substituierte sekundäre  $\beta$ -Aminoalkohole sind wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, insbesondere zur Herstellung von Vorstufen des Wirkstoffs Duloxetine, einem Inhibitor der Serotonin- und Norephedrin-Aufnahme-Systeme.

[0003] Aus dem Stand der Technik sind eine Reihe von Verfahren zur Umwandlung von  $\beta$ -Halogenalkoholen in  $\beta$ -Aminoalkohole bekannt.

[0004] Hingegen ist bislang nur ein Verfahren für die Umwandlung von Thienyl-substituierten  $\beta$ -Halogenalkoholen in Thienyl-substituierte  $\beta$ -Aminoalkohole beschrieben worden.

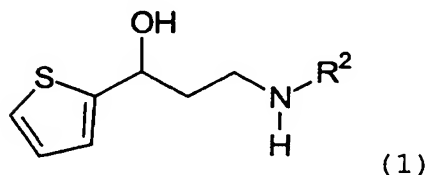
[0005] So erhält man nach H. Liu et al., Chirality 2000, 12, 26–29; Wheeler, W. J. et al, J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36, 213–223, durch Umsetzung von 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanol mit Iodid zunächst 3-Iod-1-(2-thienyl)-1-propanol, welches nachfolgend nach Abtrennung des Iodidüberschusses mit Methylamin zu 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol umgesetzt wird.

[0006] H. Liu et al. beschreiben hierbei einen Umweg über eine Iod-substituierte Zwischenstufe, um die Reaktivität für die nachfolgende Substitutionsreaktion zu erhöhen. Untersuchungen zeigten, dass diese Iod-substituierte Zwischenstufe eine hohe thermische Labilität aufweist, sich selbst in Reinform bereits bei 30–40°C unter Freisetzung von Ioddämpfen zu einer schwarzen undefinierten Masse zersetzt und sich deshalb diese Reaktionsfolge für eine großtechnische Umsetzung zur Umwandlung von Thienyl-substituierten  $\beta$ -Chlor oder  $\beta$ -Bromalkoholen in Thienyl-substituierte  $\beta$ -Aminoalkohole als vollkommen ungeeignet herausgestellt hat.

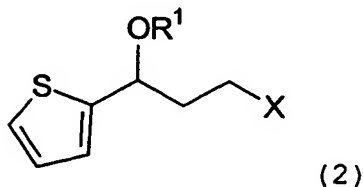
[0007] Darüber hinaus sind die für die großtechnische Umsetzung einzusetzenden Mengen an Iodid-Verbindungen sowohl unter ökonomischen als auch ökologischen Gesichtspunkten nicht tragbar.

[0008] Es bestand daher die Aufgabe ein großtechnisch durchführbares Verfahren zur Umwandlung von Thienyl-substituierten  $\beta$ -Chlor oder  $\beta$ -Bromalkoholen in Thienyl-substituierte  $\beta$ -Aminoalkohole bereitzustellen, das die aus dem Stand der Technik bekannten Probleme umgeht.

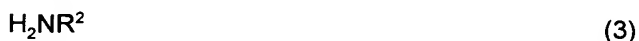
[0009] Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1)



wobei  $R^2$  für einen Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-Rest steht durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2)



wobei X für Chlor oder Brom und  $R^1$  für Wasserstoff, einen Acyl- oder Silyl-Rest steht mit einem Amin der allgemeinen Formel (3)



dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem geschlossenen System bei 0 °C bis 400 °C durchgeführt wird.

[0010] Es wurde überraschend gefunden, dass Thienyl-substituierte  $\beta$ -Chlor oder  $\beta$ -Bromalkohole oder deren an der Hydroxylfunktionalität geschützten Derivate der allgemeinen Formel (2) in racemischer oder enantiomerenreiner Form durch Umsetzung mit einem primären Amin der allgemeinen Formel (3) in einem geschlossenen System unter Temperaturerhöhung in einer Einstufenreaktion in hohen Ausbeuten und Reinheiten in Thienyl-substituierte  $\beta$ -Aminoalkohole der allgemeinen Formel (1) umgewandelt werden können (im folgenden Direktaminierung).

[0011] Wird beispielsweise ein Thienyl-substituierter  $\beta$ -Chloralkohol in einem offenen System bei Raumtemperatur umgesetzt, so verläuft die Umsetzung extrem langsam ( $t_{1/2} \geq 2$  Wochen) und führt außerdem zur Bildung zahlreicher unerwünschter Nebenprodukte. Der Weg über ein Iod-substituiertes Derivat ist andererseits aufgrund der Zersetzungsproblematik dieser Verbindungsklasse nicht gangbar. Nur das erfindungsgemäße Verfahren in einem geschlossenen System mit einem Amin der allgemeinen Formel (3) unter Temperaturerhöhung führt zu einer nahezu quantitativen und nebenproduktsfreien Umsetzung zu den gewünschten Thienyl-substituierten  $\beta$ -Aminoalkoholen der allgemeinen Formel (1).

[0012] Das geschlossene System dient dabei dem Zweck, dass insbesondere die leichtflüchtigen Amine während der Erwärmung auf die für das Eintreten der Reaktion notwendige Temperatur aus dem Reaktionssystem nicht entweichen können. Die Temperaturerhöhung ermöglicht die direkte Umsetzung der Chlor- oder Brom- $\beta$ -Halogenalkohole. Durch den Druckaufbau resultierend aus der Erwärmung des geschlossenen Systems werden zudem leichtflüchtige Komponenten in der flüssigen Phase gehalten. Insbesondere primäre Amine der allgemeinen Formel (3) mit kurzkettigen Kohlenstoffresten, hierbei insbesondere Methyl- und Ethylresten, bewirken bei der Temperaturerhöhung in dem geschlossenen System einen Druckaufbau.

[0013] Normalerweise stellt sich in Abhängigkeit der

eingesetzten Komponenten ein Druck von 1–50 bar, bevorzugt 1–30 bar, insbesondere von 1–10 bar in dem geschlossenen System ein.

[0014] Ein bevorzugtes geschlossenes System für das erfindungsgemäße Verfahren ist ein Autoklav.

[0015] Das erfindungsgemäße Verfahren kann direkt mit den Thienylsubstituierten  $\beta$ -Halogenalkoholen, wobei  $R^1$  in der allgemeinen Formel (2) für Wasserstoff steht, oder mit deren an der Hydroxylfunktionalität geschützten Derivaten, wobei  $R^1$  in der allgemeinen Formel (2) für einen Acyl- oder Silylrest steht, durchgeführt werden.

[0016] Das erfindungsgemäße Verfahren kann des Weiteren mit racemischen oder enantiomerenreinen Thienyl-substituierten  $\beta$ -Halogenalkoholen der allgemeinen Formel (2) durchgeführt werden. Die Konfiguration am Stereozentrum bleibt während der Direktaminierung vollständig erhalten.

[0017] Die basenlabilen Acyl- und Silyl-Schutzgruppen werden während der Umsetzung mit dem Amin unter den Reaktionsbedingungen quantitativ abgespalten, sodass letztendlich auch bei der Verwendung von an der Hydroxylfunktionalität geschützten Derivaten direkt  $\beta$ -Aminoalkohole der allgemeinen Formel (1) in racemischer oder enantiomerenreiner Form und hohen Ausbeuten und Reinheiten erhalten werden können.

[0018] Die Schutzgruppen können nach den aus dem Stand der Technik bekannten Methoden in den  $\beta$ -Halogenalkohol der allgemeinen Formel (2) eingeführt werden. Bevorzugte Verfahren sind in P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag, Stuttgart 1994 beschrieben. Es ist auch möglich, dass die Schutzgruppe auch während einer Racematspaltung, insbesondere einer enzymatischen Veresterung eingeführt wird.

[0019] Bevorzugte Reste für  $R^1$  werden dabei ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Wasserstoff, Trialkylsilyl mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen; Phenylalkylsilyl mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen; Diphenylalkylsilyl mit 13 bis 15 Kohlenstoffatomen; Dialkylsilyl mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei bei Verwendung eines Dihalogendialkylsilans entweder ein Halogenrest am Silicium verbleibt oder durch eine Schutzgruppe zwei  $\beta$ -Halogenalkoholmoleküle der allgemeinen Formel (2) gebunden werden; Alkylsilyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen wobei bei Verwendung eines Trihalogenalkylsilans entweder ein oder zwei Halogenreste am Silicium verbleiben oder durch eine Schutzgruppe bis zu drei  $\beta$ -Halogenalkoholmoleküle der allgemeinen Formel (2) gebunden werden; oder  $C(=O)R^3$ , wobei  $R^3$  wiederum bevorzugt aus der Gruppe enthaltend eine lineare oder verzweigte aliphatische Kohlenstoffkette mit 1 bis 20 C-Atomen, insbesondere Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Dodecyl, Lauryl oder einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenyl oder Naphthyl, oder einen Arylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, insbesondere TolyI ausgewählt wird und die Reste  $R^3$  ferner noch

mit funktionellen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Halogen, Cyano, Alkyl oder Alkoxy substituiert sein können.

[0020] Besonders bevorzugte Schutzgruppen  $R^1$  sind Trimethylsilyl, Acetyl und Chloracetyl.

[0021] Bevorzugte Reste für  $R^2$  des eingesetztenamins sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, Arylreste mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen oder Arylalkylreste mit 7 bis 21 Kohlenstoffatomen.

[0022] Besonders bevorzugte Reste für  $R^2$  sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, t-Butyl, i-Propyl, Benzyl, Toluyl, Phenyl, Naphthyl, ganz besonders bevorzugt Methyl.

[0023] In einer möglichen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das Amin als Reinsubstanz oder gelöst in einem Lösungsmittel eingesetzt.

[0024] Unter Normalbedingungen gasförmige Amine wie Methylamin müssen in das geschlossene System einkondensiert werden, sofern Sie als Reinsubstanz eingesetzt werden. Amine, die als Feststoffe vorliegen, werden bevorzugt als Lösungen eingesetzt.

[0025] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Methylamin in einem Autoklaven einkondensiert und unter Erwärmung und Druck mit einem  $\beta$ -Halogenalkohol der allgemeinen Formel (2) umgesetzt.

[0026] Als Lösungsmittel sind alle Lösungsmittel geeignet, die mit den eingesetzten Reaktanten nicht reagieren.

[0027] Bevorzugte Lösungsmittel für die Direktaminierung werden dabei ausgewählt aus der Gruppe Wasser, Alkohole, Ether, aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe, Ketone, Ester, oder dipolar aprotische Lösungsmittel oder Mischungen von Lösungsmitteln ausgewählt aus der Gruppe. Werden Ester als Lösungsmittel eingesetzt sind solche Ester auszuwählen die unter den Reaktionsbedingungen keiner Aminolyse oder Hydrolyse unterliegen.

[0028] Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser, Methanol, Ethanol, n- und iso-Propanol, n-, iso- und tert.-Butanol, Pentanol, Hexanol, Ethylhexanol, Diethylether, Tetrahydrofuran, Methyl-tert.-butylether, Dipropylether, Dibutylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Benzol, Toluol, Xylol, Ethylbenzol, Pentan, Hexan, Heptan, Petrolether der Siedebereiche von 30 bis 200°C, 2-Propanon, 2-Butanon, Pentanon, Essigsäureethylester, Essigsäure-tert.-butylester, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolin oder Mischungen dieser Lösungsmittel.

[0029] In einer bevorzugten Ausführungsform werden Amine, die als Lösungen in bestimmten Lösungsmitteln kommerziell erhältlich sind direkt in diesen Lösungsmitteln eingesetzt, ganz besonders bevorzugt wird Methylamin als 40%-wässrige Lösung verwendet.

[0030] In einer möglichen Ausführungsform der Di-

rektaminierung wird das Amin als Reinsubstanz oder als Lösung vorgelegt. Dazu wird eine Lösung des  $\beta$ -Halogenalkohols der allgemeinen Formel (2) in einem oder mehreren der oben angeführten Lösungsmittel gegeben. Der  $\beta$ -Halogenalkohol der allgemeinen Formel (2) kann in racemischer oder in enantiomerenreiner Form eingesetzt werden. Die Konfiguration am Stereozentrum bleibt während der Aminierung vollständig erhalten.

[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine katalytische Menge an Iodiden zur Reaktionsmischung zugegeben.

[0032] Das Verhältnis an Iodid zu  $\beta$ -Halogenalkohol beträgt dabei in der Regel zwischen 0 und 1 Äquivalenten, bevorzugt zwischen 0 und 0,1 Äquivalenten. Ganz besonders bevorzugt wird auf eine Iodidzugabe verzichtet.

[0033] In einer bevorzugten Ausführungsform der Aminierung wird zur Vermeidung von Doppeladditionsprodukten das primäre Amin der allgemeinen Formel (3) zweckmäßigerweise in großem Überschuss eingesetzt. Der Überschuss des Amin der allgemeinen Formel (3) zum  $\beta$ -Halogenalkohol der allgemeinen Formel (3) beträgt typischerweise das 5 bis 200-fache, bevorzugt das 5 bis 50-fache, besonders bevorzugt das 10 bis 30-fache.

[0034] Die Mischung wird auf Reaktionstemperatur erwärmt, wobei leicht flüchtige Komponenten, insbesondere niedermolekulare Amine, in der Reaktionsmischung in dem eingesetzten geschlossenen System einen Druckanstieg bewirken.

[0035] Die Reaktion wird üblicherweise zwischen 0 °C und 400 °C durchgeführt, bevorzugt zwischen 40 °C und 200 °C, ganz besonders bevorzugt zwischen 40 °C und 100 °C.

[0036] Die Reaktionszeit bis zur vollständigen Umsetzung und damit Substitution des Chlorids bzw. Bromids durch das primäre Amin beträgt in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur zwischen 15 Minuten und 24 h.

[0037] Die Aufarbeitung der Mischung erfolgt derart, dass nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung ein gegebenenfalls bestehender Überdruck abgelassen wird, der Rückstand durch Zugabe von Base, bevorzugt von Natronlauge, basisch gestellt wird und das Lösungsmittel, insbesondere durch Anlegen von Unterdruck, entfernt wird.

[0038] Das so erhaltene Gemisch aus Rohprodukt und Aminsäuren wird in einem nicht mit Wasser mischbaren und alkalistabilen Lösungsmittel, bevorzugt Methylchlorid, Methyl-tert.-butylether, tert.-Butylester oder Toluol aufgenommen und mit Wasser gewaschen.

[0039] Die organische Phase wird abgetrennt, konzentriert und das Rohprodukt durch aus dem Stand der Technik bekannte Verfahren, insbesondere durch Umkristallisation gereinigt. Zur Umkristallisation sind Diethylether/Petrolether-Gemische oder Essigsäureethylester/Petrolether-Gemische, oder aromatische

Lösungsmittel, insbesondere Toluol geeignet.

[0040] Das nach diesem Verfahren hergestellte Rohprodukt enthält weniger als 3% Doppeladditionsprodukt. Die Umsetzung verläuft gemäß Analyse durch HPLC quantitativ. Durch einfache Umkristallisation kann ein Wert von weniger als 0,5% an Doppeladditionsprodukt erreicht werden.

[0041] Gegenüber dem Stand der Technik stellt das erfindungsgemäße Verfahren ein effizientes und kostengünstiges Herstellungsverfahren für Thienyl-substituierte  $\beta$ -Aminoalkohole der allgemeinen Formel (1) zur Verfügung.

[0042] Durch die Möglichkeit einer Einstufensynthese ist die Direktaminierung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierte  $\beta$ -Aminoalkoholen der allgemeinen Formel (1) aus Thienyl-substituierten  $\beta$ -Halogenalkoholen der allgemeinen Formel (2) großtechnisch durchführbar.

[0043] Der Verzicht auf den Einsatz von äquimolaren oder überschüssigen Mengen an Iodiden bietet einen großen ökologischen Vorteil.

[0044] Durch die Umgehung der thermolabilen zersetzlichen Thienylsubstituierten  $\beta$ -Iodalkohole sind die  $\beta$ -Aminoalkohole in hohen Ausbeuten und Reinheiten zugänglich.

[0045] Gegenüber dem Stand der Technik stellt die Erfindung ein Verfahren zur Verfügung, das eine effiziente und kostengünstige Herstellung von Thienyl-substituierten sekundären  $\beta$ -Aminoalkoholen aus Thienyl-substituierten  $\beta$ -Chlor- oder  $\beta$ -Bromalkoholen ermöglicht.

[0046] Das erfindungsgemäße Verfahren stellt eine großtechnisch einfach durchführbare, ökologisch und ökonomisch interessante Möglichkeit dar diese wertvollen organischen Zwischenprodukte zu erhalten.

#### Beispiele

[0047] Die folgenden Beispiele dienen der detaillierten Erläuterung der Erfindung und sind in keiner Weise als Einschränkung zu verstehen.

#### Beispiel 1:

[0048] 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanol (41.0 g, Gehalt ca. 90%) wurden in THF (100 ml) gelöst und zu wässriger Methylamin-Lösung (40%, 500 ml) gegeben. Der Ansatz wurde auf 80 °C für 5 h aufgeheizt (Überdruck 3 bar). Der Ansatz wurde abgekühlt und entspannt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5N NaOH (60 ml) versetzt und das LM-Gemisch abgezogen. Der halb feste Rückstand wurde mit Wasser und Toluol extrahiert. Die organische Phase wurde aufkonzentriert und das Produkt aus Methyl-tert.-butylether umkristallisiert. Es wurden 24,4 g 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol (68 %, Reinheit > 99%) erhalten.

## Beispiel 2:

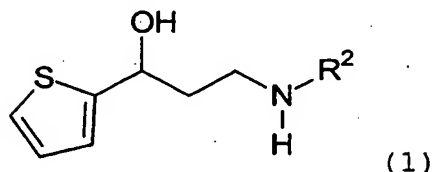
[0049] Druckverflüssigtes Methylamin (33 g, ca. 1 mol) wurde in einen Autoklaven eingewogen. Der Autoklav wurde abgekühlt ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) und 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanol (22 g, 0.12 mol) zugegeben. Der Autoklav wurde sofort verschlossen und mit 8 bar Argon beaufschlagt. Anschließend wurde auf  $60^{\circ}\text{C}$  aufgeheizt. Nach 5 h wurde der Ansatz abgekühlt, entspannt und das Rohprodukt analysiert (27,3 g, Umsatz > 99%). Der Ansatz wurde zwischen 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde eingedampft. Das Produkt aus der organischen Phase wurde aus Diätheryläther umkristallisiert. Man erhielt 5,5 g 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol als fast farblose Kristalle.

## Beispiel 3:

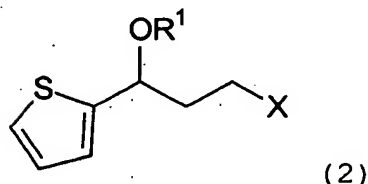
[0050] In einem Autoklav wird (2S)-N-methyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]-2-thiophenpropanamin (9.7 g, 39.0 mmol; ee > 97%) in einer Mischung aus wässrigem Methylamin (41%, 125 mL) und THF (125 mL) gelöst. Der Autoklav wird verschlossen und 20 h auf  $60^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 5M NaOH (14 mL) versetzt und anschließend nahezu zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus Wasser (40 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) aufgenommen, die org. Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird noch zwei mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (jeweils 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Umkristallisation aus MTBE. Es werden 5.5 g (32.1 mmol, 82%) (1S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol als farblose Kristalle erhalten (ee > 97%). Das Enantiomerenverhältnis bleibt bei der Reaktion erhalten.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1)



wobei  $\text{R}^2$  für einen Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-Rest steht durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2)



wobei X für Chlor oder Brom und

$\text{R}^1$  für Wasserstoff, einen Acyl- oder Silyl-Rest steht mit einem Amin der allgemeinen Formel (3)



dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem geschlossenen System bei  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $400^{\circ}\text{C}$  durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel (2) in enantiomerenreiner Form eingesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}^1$  ausgewählt wird aus der Gruppe enthaltend Wasserstoff, Trimethylsilyl oder  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$  und  $\text{R}^3$  für einen Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-Rest steht.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}^3$  ausgewählt wird aus der Gruppe enthaltend Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Dodecyl, Lauryl, Phenyl, Naphthyl oder Toly.

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}^2$  für Methyl steht.

6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass in substöchiometrischer Menge Iodid zugesetzt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das geschlossene System ein Autoklav ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei  $40^{\circ}\text{C}$  bis  $120^{\circ}\text{C}$  erfolgt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**